

Biomedicine implant material with controllable degrading rate and its application

Publication number: CN1857742 (A)

Publication date: 2006-11-08

Inventor(s): REN YIBIN HUANG [CN]

Applicant(s): INST OF METALS CAS [CN]

Classification:


- international: A61L27/40; A61L27/04; A61L27/14; A61L31/02; A61L31/04;
A61L31/12; A61L31/14; A61L27/00; A61L31/02; A61L31/04;
A61L31/12; A61L31/14

- European:

Application number: CN20051046359 20050430

Priority number(s): CN20051046359 20050430

Also published as:

 CN100400114 (C)

Abstract of CN 1857742 (A)

The present invention relates to biomedicine metal implant material, and is especially biomedicine implant material with controllable degrading rate and its application. The biomedicine implant material with controllable degrading rate has a magnesium or magnesium alloy matrix and a coated degradable polymer layer with thickness controlled within 0.01-5 mm. The biodegradation is completed step by step so as to ensure the mechanical performance of the material during degradation and match the degradation rate with the service period of the implanted device. The biomedicine metal implant material of magnesium or magnesium alloy may be used in preparing temporary or short term implanted device, such as degradable blood rack and peripheral rack, bone fracture plate and bone nail for inner fixing, tissue engineering rack, etc.

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510046359.3

[51] Int. Cl.

A61L 27/40 (2006.01)

A61L 27/04 (2006.01)

A61L 27/14 (2006.01)

A61L 31/12 (2006.01)

A61L 31/02 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 11 月 8 日

[11] 公开号 CN 1857742A

[51] Int. Cl. (续)

A61L 31/14 (2006.01)

[22] 申请日 2005.4.30

[21] 申请号 200510046359.3

[71] 申请人 中国科学院金属研究所

地址 110016 辽宁省沈阳市沈河区文化路 72 号

[72] 发明人 任伊宾 黄晶晶 杨 柯 张炳春
谭丽丽

[74] 专利代理机构 沈阳科苑专利商标代理有限公司
代理人 许宗富 周秀梅

权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

可控降解速率的生物医用植入材料及其应用

[57] 摘要

本发明涉及生物医用金属植入材料，具体地说是可控降解速率的生物医用植入材料及其应用，以纯镁或镁合金材料为基体，其表面涂覆一层可降解高分子材料，涂层的厚度控制在 0.01 - 5mm；使其生物降解分步进行，既保证降解过程中材料的力学性能，又使降解速率和植入器件服役时间相匹配，从而达到可控降解的目的。采用这种方法制备的生物医用可控降解纯镁及镁合金植入材料可用于制备暂时或短期植入器件，如可降解心血管支架及周边支架，内固定用接骨板和骨钉以及组织工程用支架材料等。

1. 可控降解速率的生物医用植入材料，其特征在于：以纯镁或镁合金材料为基体，其表面涂覆一层可降解高分子材料，涂层的厚度控制在0.01-5mm。

2. 按照权利要求1所述可控降解速率的生物医用植入材料，其特征在于：所述纯镁为医用纯镁或高纯镁；镁合金为，镁铝合金、镁锰合金、镁锌合金、镁锆合金、镁稀土合金、镁锂合金、镁钙合金、镁银合金的一种或由这些体系组合而成的三元系或多元系镁合金。

3. 按照权利要求1所述可控降解速率的生物医用植入材料，其特征在于：所述纯镁指镁重量含量 $\geq 99\%$ 的镁；镁合金中铝的重量含量 $< 10\%$ ，Zn、Mn、Si或RE的重量含量 $\leq 5\%$ 、Zr的重量含量 $\leq 1\%$ ；Li的重量含量 $\leq 15\%$ ，Ca的重量含量 $\leq 3\%$ ，Ag的重量含量 $\leq 12\%$ 。

4. 按照权利要求1所述可控降解速率的生物医用植入材料，其特征在于：

所述可降解高分子材料为：天然可降解高分子材料，或聚丙交酯、聚乙交酯、聚氰基丙烯酸酯、聚己酸内酯、聚酸酐、聚原酸酯和/或聚磷腈这些合成可降解高分子材料或上述聚合物之间的共聚物。

5. 按照权利要求4所述可控降解速率的生物医用植入材料，其特征在于：

所述天然可降解高分子材料为胶原蛋白、明胶和/或甲壳素；聚酸酐为脂肪族聚酸酐、芳香族聚酸酐、杂环族聚酸酐、聚酰酸酐或可交联聚酸酐。

6. 一种权利要求1所述可控降解速率的生物医用植入材料的应用，其特征在于：纯镁或镁合金材料用于制备暂时或短期生物医用植入器件。

7. 按照权利要求6所述可控降解速率的生物医用植入材料的应用，其特征在于：所述植入器件为可降解心血管支架、心血管周边支架、内固定用接骨板、内固定用骨钉或组织工程用支架。

可控降解速率的生物医用植入材料及其应用

技术领域

本发明涉及生物医用金属植入材料，具体地说是可控降解速率的生物医用植入材料及其应用。

背景技术

目前医学上应用的可降解材料多为高分子材料，可降解高分子材料存在如下问题：1. 强度低，硬度和刚性低；2. 降解可控性差，降解时间和强度、刚性不成比例，降解过程中容易过早失去强度从而使器件提前失效；3. 加工稳定性差，降解高分子材料的加工需要特殊的加工环境和设备；因此发展新型可控降解降解植入材料，对于满足临床应用、病患者的需求和生物材料的发展都有重要意义。

镁及镁合金的耐蚀性能较差，纯镁的标准电位为-2.37V，尤其是在含有 Cl^- 离子的人体生理环境中更是如此，常用纯镁及镁合金在模拟体液中，腐蚀降解速率可达到0.1-5 mm/year，纯镁及镁合金的腐蚀速率与材料本身的合金化元素、微观组织（晶粒度，析出物等）、杂质含量、加工状态及表面状态等因素密切相关，例如降低杂质含量，减小晶粒尺寸均可有效减缓纯镁及镁合金的腐蚀速率，如果再进行表面改性处理，其腐蚀降解速率可控制在0.01-5 mm/year。因此利用镁合金耐蚀性差的特点发展新型生物医用可降解吸收金属植入材料是可行的。

但是常用纯镁及镁合金在模拟体液中，存在严重的点蚀现象，尽管可以通过合金优化、减小晶粒尺寸、降低杂质含量等措施减缓点蚀等局部腐蚀情况，但对于植入器件而言，腐蚀降解过程中点蚀的发生很大程度上严重

降低器件的力学性能，使器件的提前失效，可能对患者造成严重的后果。因此必须尽可能杜绝可降解纯镁及镁合金在降解过程中（特别是在植入器件服役期间）发生严重点蚀现象，在常规的纯镁及镁合金防护过程中，通常采用表面改性（如阳极氧化、氮离子表面注入、激光辅助处理等）来对镁合金表面进行保护，使镁合金免于腐蚀或减缓腐蚀。在发展可降解纯镁及镁合金过程中，也可采用表面改性的方法来减缓材料的腐蚀速率，但是在富含氯离子的体液环境中，纯镁及镁合金仍不可避免地存在点蚀现象，仍然存在器件提前失效的潜在威胁。因此避免局部腐蚀，采用更优越的降解控制方法对于可控降解纯镁及镁合金的发展非常重要。

我国镁资源丰富，镁合金金属生物材料表现出的优势与潜力，必定会引起越来越多人的关注。发展生物医用可控降解镁合金植入材料对纯镁及镁合金在植入材料领域的广阔应用，对我国生物材料产业和镁制品行业的发展将产生巨大的推进作用。

发明内容

本发明的目的是提供一种可控降解速率的生物医用植入材料及其应用，使其在腐蚀降解过程中，降解速率和植入器件服役时间相匹配，同时保证植入器件服役期间的强度和刚性。

为实现上述目的，本发明采用的技术方案为：

可控降解速率的生物医用植入材料，以纯镁或镁合金材料为基体，其表面涂覆一层可降解高分子材料，涂层的厚度控制在 0.01-5mm；使纯镁及镁合金的生物降解分步进行，可保证降解过程中材料的力学性能，从而达到可控降解的目的。

所述纯镁为医用纯镁或高纯镁；镁合金为，镁铝系列合金、镁锰系列合金、镁锌系列合金、镁锆系列合金、镁稀土系列合金、镁锂系列合金、镁钙系列合金、或镁银系列合金等不同的合金体系的一种或由这些体系组合而成的三元系和多元系镁合金。

上述镁合金中合金元素的含量基本上应满足生物医用的要求，使其在降解过程中的降解量应在不引起组织毒性反应的剂量范围内；所涉及的纯

镁和镁合金主要包括:纯镁(重量含量 99%以上)、镁铝系列(除二元体系外主要包括 Mg-Al-Zn, Mg-Al-Mn, Mg-Al-Si, Mg-Al-RE 四个三元体系及其他多元体系,代表性合金如 AZ31, AZ61, AM60, AM50, AE21, AS21 等,其中铝重量含量要求小于 10%, Zn、Mn、Si 和/或 RE 重量含量小于 5%)、镁锰系列(主要是二元 Mg-0.1~2.5%Mn 及添加少量稀土、钙、锌等元素组成的三元系或多元系,代表合金如国内牌号 MB1 和 MB8)、镁锌系列(除二元体系外主要包括 Mg-Zn-Zr 和 Mg-Zn-Cu 系列,代表性合金如 ZK21、ZK60、ZC62 等)、镁锆系列(主要是二元 Mg-0.1~1%Zr 及添加少量稀土、锌等元素组成的三元系或多元系,代表合金如 K1A 等)、镁稀土系列(主要是二元 Mg-0.1~5%RE 及添加少量铝、锆、钙、锌等元素组成的三元系或多元系)、镁锂系列(主要是二元 Mg-1~15%Li 及添加少量铝、稀土、锌和硅等元素组成的三元系或多元系,代表合金如 LA91、LAZ933 等)、镁钙系列(主要是二元 Mg-0.1~3%Ca 及添加少量稀土、锆、锌等元素组成的三元系或多元系)、镁银系列(主要是二元 Mg-0.1~12%Ag 及添加少量稀土、锆、锌等元素组成的三元系或多元系,代表合金如 QE22 等)等不同的合金体系的一种或由这些体系组合而成的三元系和多元系镁合金。对于纯镁及镁合金而言,其在模拟体液或体液中的腐蚀降解速率可以通过改变材料本身的成分,晶粒尺寸及热处理状态等条件控制在 0.01-5 mm/year。

本发明所涉及的可降解高分子材料可选用目前常用于临床上的生物降解材料,主要包括胶原蛋白、明胶、甲壳素等天然可降解高分子材料和聚丙交酯(聚乳酸, PLA)、聚乙交酯(聚羟基乙酸, PGA)、聚氰基丙烯酸酯(PACA)、聚己酸内酯(PCL)、聚酸酐(包括脂肪族聚酸酐, 芳香族聚酸酐, 杂环族聚酸酐, 聚酰胺酐及可交联聚酸酐等)、聚原酸酯和/或聚磷腈等合成可降解高分子材料以及上述聚合物之间的共聚物等。用它们制作的骨针、药物控制释放载体和支架等已经商业化,其在体液及模拟体液中的降解速率已经可非常容易地控制在从一个星期到几年。本发明所涉及的表面

涂覆工艺可采用：浸涂、热喷涂、溶胶凝胶法等，涂层厚度根据器件需要可控制在 0.01mm 到 5mm 之间，涂覆前必须进行除锈、除油，也可采用磷化、偶连剂等预处理。

本发明的可控降解生物医用金属植入材料可用于制备暂时或短期医用生物植入器件，如可降解心血管支架及周边支架，内固定用接骨板和骨钉以及组织工程用支架材料等。

本发明所提供的生物医用可控腐蚀降解纯镁及镁合金材料，由可降解高分子涂层来控制材料早期降解的速率，由镁合金基体来保证降解过程中的力学性能。

本发明具有如下优点：

1. 比强度和比刚性高。相对可降解高分子材料而言，经过表面涂覆处理的生物医用可控降解纯镁及镁合金材料，仍具有较高的比强度和比刚性；可降解高分子材料在降解过程中容易发生降解时间和强度的不匹配，过早损失强度，而本发明处理后的可降解纯镁及镁合金其降解过程分两个阶段进行：先是表面可降解高分子涂层逐渐降解，然后是金属镁基体材料腐蚀降解，材料降解过程中由可降解高分子涂层来控制材料早期降解的速率，由镁合金基体保证降解过程中的力学性能，使整个植入器件在服役期中有效保持良好的力学性能。同时纯镁及镁合金材料具有和人骨接近的弹性模量，如果制作骨固定物等与骨骼有关的器件，可以有效地避免应力屏障，非常有利于骨的愈合。

2. 降解速率易控。本发明充分结合和发挥可降解纯镁及镁合金和可降解高分子的优点，可解决可降解高分子材料强度低以及降解过程中强度下降快的问题，同时利用可降解高分子材料降解速率的易控性，根据服役期设计表面可降解高分子涂层参数，控制早期的降解过程，使降解早期纯镁及镁合金材料不发生腐蚀降解，避免点蚀等局部腐蚀现象，使整体材料保持优良的力学性能；在降解后期（即植入体接近设计服役期时）镁基体材

料缓慢降解，即使发生点蚀等局部腐蚀，也对植入件的功能影响不大。通过优化表面涂层和镁合金基体的降解周期，可获得满足不同临床需求的生物医用可降解纯镁及镁合金材料。

3. 安全、实用性好。纯镁及镁合金用作植入材料，具有许多优点：1. 镁资源丰富，相对成本低、来源广泛；2. 镁与镁合金的密度为 1.74g/cm^3 左右，与人骨的密质骨密度(1.75g/cm^3)极为接近；3. 镁及镁合金有高的比强度和比刚度；4. 镁及镁合金的杨氏弹性模量约为 45GP，接近人骨的弹性模量 20GPa 左右，作为植入物可避免应力遮挡效应；5. 镁是人体内仅次于钙、钠和钾的常量元素，成人每人每日需要量大于 350mg，它参与体内一系列新陈代谢过程。可降解镁及镁合金在体内生理环境下最终被腐蚀降解并被机体吸收或代谢，其降解产物主要是人体所需的镁离子，镁是人体所需常量元素，所含其他合金元素含量均在生物医用范围之内，所选用的可降解高分子材料也是目前临床上常用的，因此采用本发明处理后的纯镁及镁合金制备可控降解医用植入器件是安全的，具有很大的优势和应用前景。

具体实施方式

实施例 1

采用纯镁制作成冠脉支架样品（经抛光后，丝径在 $70\text{-}80\mu\text{m}$ ），分别在丙酮、酒精中超声清洗 5 分钟，在真空干燥箱内干燥，然后放入聚乳酸(PLA)溶液 (0.1g/mL) 中浸泡 10 分钟，用步进电机将纯镁样品匀速提拉出溶液，在 1000 转/分钟下离心处理 1 分钟，然后将支架放入真空干燥箱内干燥，可根据厚度要求重复浸涂次数，本实施例涂层厚度在 $11\mu\text{m}$ ，将处理后浸泡在按表 1 配制的模拟血浆溶液中经过约 9 个月后完全腐蚀降解。

由于纯镁材料的腐蚀速率可以通过杂质含量和晶粒尺寸及热处理等因素来调整，聚乳酸的降解速率也可根据聚乳酸的分子量及涂层的厚度来控制，所以根据经过以上工艺制备的医用可控降解纯镁冠脉支架的降解速率可以从纯镁和聚乳酸两方面进行优化。

表 1: 人工血浆组成

化合物	NaCl	CaCl ₂	KCl	MgSO ₄	NaHCO ₃	Na ₂ HPO ₄	NaH ₂ PO ₄
浓度, mg/L	6800	200	400	100	2200	126	26

实施例 2

将 AZ31B 镁合金经抛光后, 分别在丙酮、酒精中超声清洗 5 分钟, 在真空干燥箱内干燥, 然后放入不同分子量的聚羟基乙酸 (PGA) 溶液 (0.2g/mL) 中浸泡 20 分钟, 用步进电机将 AZ31B 镁合金样品匀速提拉出溶液, 在 1000 转/分钟下离心处理 1 分钟, 然后将支架放入真空干燥箱内干燥, 可根据厚度要求重复浸涂次数, 本实施例中涂层厚度为 23 μ m。

由于 AZ31B 镁合金材料的腐蚀速率可以通过杂质含量和晶粒尺寸及热处理等因素来调整, 聚羟基乙酸的降解速率也可根据分子量及涂层的厚度来控制, 所以根据经过以上工艺制备的医用可控降解镁合金材料的降解速率可以从合金基体和表面聚羟基乙酸涂层两方面进行优化。

实施例 3

将高纯镁 (99.98%) 经抛光后, 分别在丙酮、酒精中超声清洗 5 分钟, 在真空干燥箱内干燥, 然后放入聚乳酸和聚羟基乙酸的共聚物 (PLGA) 溶液 (0.05g/mL) 中浸泡 40 分钟, 用步进电机将纯镁样品匀速提拉出溶液, 在 1000 转/分钟下离心处理 30 秒钟, 然后将支架放入真空干燥箱内干燥, 可根据厚度要求重复浸涂次数, 本实施例涂层厚度为 8 μ m。。

由于纯镁材料的腐蚀速率可以通过杂质含量和晶粒尺寸及热处理等因素来调整, 聚乳酸和聚羟基乙酸的共聚物的降解速率也可根据二者配比及涂层的厚度来控制, 所以根据经过以上工艺制备的医用可控降解镁合金材料的降解速率可以从合金基体和表面聚乳酸和聚羟基乙酸的涂层两方面进行优化。

实施例 4

将 AM60 镁合金经抛光后，分别在丙酮、酒精中超声清洗 5 分钟，在真空干燥箱内干燥，然后放入聚乳酸熔融态液体中保温浸泡 10 分钟，将材料取出放入合适的模具中冷却，脱模后经修整使用，本实施例涂层厚度为 1mm。

由于 AM60 镁合金材料的腐蚀速率可以通过杂质含量和晶粒尺寸及热处理等因素来调整，聚乳酸的降解速率也可根据分子量及涂层的厚度来控制，所以根据经过以上工艺制备的医用可控降解镁合金材料的降解速率可以从合金基体和表面聚乳酸涂层两方面进行优化。

实施例 5

将 ZK60 镁合金经抛光后，分别在丙酮、酒精中超声清洗 5 分钟，在真空干燥箱内干燥，然后放入不同分子量的聚己内酯(PCL)溶液 (0.1g/mL) 中浸泡 30 分钟，用步进电机将 ZK60 镁合金样品匀速提拉出溶液，在 1000 转/分钟下离心处理 1 分钟，然后将支架放入真空干燥箱内干燥，可根据厚度要求重复浸涂次数，本实施例涂层厚度为 18 μ m。

由于 ZK60 镁合金材料的腐蚀速率可以通过杂质含量和晶粒尺寸及热处理等因素来调整，聚己内酯的降解速率也可根据分子量及涂层的厚度来控制，所以根据经过以上工艺制备的医用可控降解镁合金材料的降解速率可以从合金基体和表面聚己内酯涂层两方面进行优化。

实施例 6

与实施例 5 不同之处在于：

镁合金为 MB1，可降解高分子材料为胶原蛋白 (0.5g/mL)，保温浸泡时间为 10 分钟，涂层厚度为 4mm。

实施例 7

与实施例 5 不同之处在于：

镁合金为 K1A，可降解高分子材料为等体积的明胶和甲壳素 (0.1g/mL)，保温浸泡时间为 15 分钟，涂层厚度为 0.9mm。

实施例 8

与实施例 5 不同之处在于：

镁合金为 LA91，可降解高分子材料为聚原酸酯（0.05g/mL），保温浸泡时间为 40 分钟，涂层厚度为 0.4mm。

实施例 9

与实施例 5 不同之处在于：

镁合金为 QE22，可降解高分子材料为聚氰基丙烯酸酯（0.2g/mL）、保温浸泡时间为 25 分钟，涂层厚度为 2mm。